

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—38777

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 241/22
// A 61 K 31/495

識別記号
ADZ

庁内整理番号
7431—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)3月3日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 2-スルファニルアミドピラチン誘導体

八王子市狭間1450—1メジロ台
コーポラス510

⑮ 特 願 昭55—112972

⑯ 発 明 者 河野定光

⑰ 出 願 昭55(1980)8月19日

町田市木曽町491

⑱ 発 明 者 太田明廣

⑲ 出 願 人 相互薬工株式会社

東京都江戸川区西小岩3—10—
18

相模原市淵野辺本町5丁目14番
12号

⑳ 発 明 者 渡辺徳弘

㉑ 代 理 人 弁理士 戸田親男

明 細 書

1. 発明の名称

2-スルファニルアミドピラチン誘導体

2. 特許請求の範囲

次式



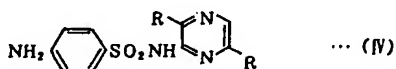
(但し式中Rは同一又は異なつていてもよく、
分枝又は直鎖の低級アルキル基を表わす。)

で示される2-スルファニルアミドピラチン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な2-スルファニルアミドピラチン誘導体に関するものである。

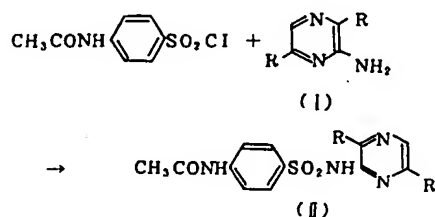
更に詳細には、本発明は、次式 (IV) で示される2-スルファニルアミドピラチンに関する。

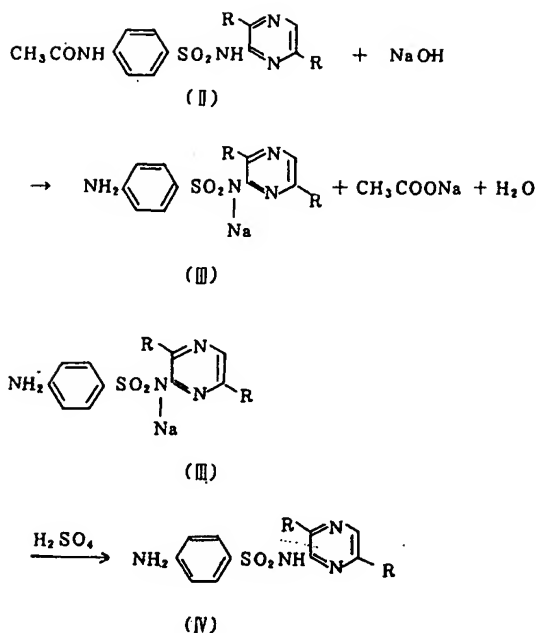


式中Rは、同一又は異なつていてもよく、
(分枝又は直鎖状低級アルキル基を表わす。)

本化合物は、文献未載の新規化合物であつて、すぐれた抗菌作用を有し、特にグラム陰性杆菌に対して非常にすぐれた抗菌活性を有する。後述する試験例からも明らかなように、例えば、本化合物は *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus subtilis* などに対してすぐれた抗菌力を有し特に *Klebsiella* 菌に対して有効である。したがつて本化合物は、非常に有効な殺菌剤という用途を有するものである。

本発明に係る新規化合物の製法は、一例を示せば次の反応式で表わされる。





すなわち先ず2-アミノ-3,6-ジアルキルピラチン(I)をピリジン中で、P-アセチルアミノスルホニクロライド(FC)(以後FCと略す)と縮合させることにより、2-アセチルスルファ

反応条件は、通常の縮合反応における条件の範囲内で適宜選択するが、反応温度は、10~80℃好ましくは、20~50℃、反応時間は、30分~10時間、通常は、2~4時間で充分である。反応終了後水で分散し、ろ取して、アセチル体(II)を得る。

このようにして得たアセチル体、即ち2-アセチルスルファニルアミド-3,6-ジアルキルピラチン(II)をアルカリ溶液に溶解し、アルカリ加水分解反応を行う。アルカリとしては、KOH、NaOH等が使用できるが、これのみに限定されるものではない。通常は、入手容易性、取扱容易性といった観点からNaOHが使用される。この反応は、50~100℃、30分~8時間で行うが、通常の場合は、90℃又はその前後の温度、反応時間は1~4時間で終了する。なおこの場合、各種アセチル体(II)は、NaOH溶液等、アルカリ液には溶解しにくいので、必要に応じてメタノールを加えることによつて、アセチル体(II)を溶解せしめる。

ニルアミド-3,6-ジアルキルピラチン(II)を得、次にこれをNaOHで加水分解することにより、2-スルファニルアミド-3,6-ジアルキルピラチンNa塩(III)を得、これを更にH₂SO₄で中和することにより、目的化合物である、2-スルファニルアミド-3,6-ジアルキルピラチン(IV)を得る。このような方法によつて得られる新規スルファニルアミドピラチン誘導体の物性は、後述する実施例において詳記するように、いずれも、白色およびわずかに黄色がかつた結晶性の固体である。

上記方法を実施するにあつては、まず、2-アミノ-3,6-ジアルキルピラチン(I)を溶媒中に溶解し、これにFCを投入して反応せしめる溶媒としては、通常脱塩酸剤として使用する溶媒が適宜使用されるが、中でも、トリエチルアミン、トリメチルアミン、アセトン、クロロホルム、及びピリジンといった、有機溶媒又は水を使用するのが好適である。特に好ましくは、ピリジンを使用するのがよい。

このようにして2-スルファニルアミド-3,6-ジアルキルピラチンのナトリウム塩(III)を生成せしめるのであるが、次にこの反応液のpHを8~11、好ましくは10に調整した後、活性炭により脱色し、ろ過して得たる液を冷却し、鉍酸を用いて、pH6に調整し、目的化合物である2-スルファニルアミド-3,6-ジアルキルピラチン(IV)の結晶を晶出せしめる。この鉍酸処理工程は、5~30℃、好ましくは、10~20℃で行い、鉍酸としては、硫酸、塩酸、磷酸等が適宜広く使用できるが、通常は、硫酸を用いるのが好適である。

このようにして析出し得られた結晶は、いずれも黄色の微粉状であるが、メタノール、エタノール等適宜な再結晶溶媒を用いて再結晶すれば、白色の結晶が得られる。

以下、実施例、及び本化合物のすぐれた抗菌性を示す試験例について述べる。

<実施例1>

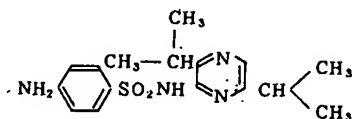
2-アミノ-3,6-ジノルマルプロピルピラ

チン 1.4 g をピリジン 5 ml に溶解し、これに P-アセチルアミノスルホニルクロライド 2.7 g を連続投入した。次に内温を 40℃ に調節して、後反応として 2 時間攪拌した後、水 100 ml にて分散し、析出する結晶をろ取して、2-アセチルスルファニルアミド-3,6-ジノルマルプロピルピラチンを得た。次に NaOH 4 g を水 36 ml に溶解し、この溶液にこのアセチル体を投入して、水浴にて 90℃ に昇温し、2 時間攪拌して加水分解を行った。加水分解終了後、pH 1.0 に調整し、活性炭 0.5 g にて脱色し、脱色後ろ液を冷却し 3.0 % H₂SO₄ にて pH 6 に調整して結晶を晶出せしめ、これをろ取して黄色粉末 2-スルファニルアミド-3,6-ジノルマルプロピルピラチン 1.7 g を得た。

収率 73.9%

2-スルファニルアミド-3,6-ジノルマルプロピルピラチン

2-スルファニルアミド-3,6-ジイソプロピルピラチン



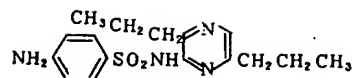
C₁₈H₂₂O₂N₄S MW 334 mp 205~207℃

元素分析値

	実験値	計算値
C	16.48	16.77
H	5.726	5.747
N	6.60	6.59

<実施例 3>

2-アミノ-3,6-ジイソブチルピラチン 1.5 g、ピリジン 6 ml、P-アセチルアミノスルホニルクロライド 2.5 g、NaOH 4 g、H₂O 3.6 ml、活性炭 0.5 g を用いて、前記と同様に操作して、2-スルファニルアミド-3,6-ジイソブチル



C₁₈H₂₂O₂N₄S MW 334 mp 169℃

元素分析値

	実験値	計算値
C	16.57	16.77
H	5.738	5.748
N	6.50	6.59

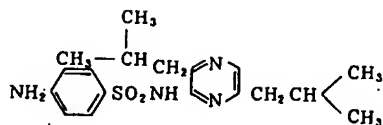
<実施例 2>

2-アミノ-3,6-ジイソプロピルピラチン 1.2 g、ピリジン 5 ml、P-アセチルアミノスルホニルクロライド 1.24 g、NaOH 4 g、H₂O 3.6 ml、活性炭 0.5 を用いて、前記と同様に操作して、2-スルファニルアミド-3,6-ジイソプロピルピラチンの白色粉末 1.5 g を得た。

収率 72.5%

ピラチンの白色粉末 2 g を得た。収率 76.3%

2-スルファニルアミド-3,6-ジイソブチルピラチン



C₁₈H₂₀O₂N₄S MW 362 mp 172~173℃

元素分析値

	実験値	計算値
C	15.05	15.47
H	5.853	5.967
N	7.35	7.18

質量分析器により確認

<試験例>

供結薬剤 (a~c: 本発明化合物、d: 参考例) として現在市販されているサルファ剤スルファメトキサゾール、商品名シノミン-塩野義) 10 mg をそれぞれ 1 M Na₂CO₃ 溶液に溶解して全量を 10

mlとした。(1000 μ /ml)この溶液を用い、
波菌精製水で倍数希釈系列(100、25、12.5
6.25、3.13、1.56、0.78 μ /ml)を調整
し、各濃度について試験を行つた。

一方、供試菌株(1~5)をトリプチカーゼン
ーイブロス5ml含有試験管に1ose.あて接種し、
これを37℃で20時間培養した。これを 10^{-7}
濃度とし、この菌液を0.1mlあて使用した。

抗菌性の判定は、ディスク法によつて行い、7
mmろ紙ディスクの阻止円の有無でその効果の判定
を行つた。供試薬剤、供試菌株及び得られた実験
成績は、次のとおりであつたが、下表からも明ら
かなように、本発明化合物は、抗菌剤として非常
に有効である。

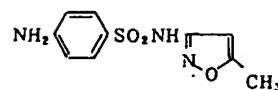
供試薬剤

- 本発明化合物(実施例1により得られたもの)
- 本発明化合物(実施例2により得られたもの)
- 本発明化合物(実施例3により得られたもの)

の)

d) シノミン(商標名)

5-メチル-3-スルファニルアミドイソキサゾ
ール



供試菌

- Escherichia coli BK
- Staphylococcus aureus 209P
- Klebsiella pneumoniae M型
- Corynebacterium diphtheriae
- Bacillus subtilis 219

表

抗菌力の判定(最小阻止濃度 mcg/ml)

薬剤 番号	a	b	c	d
1	25.0	25.0	12.5	25.0
2	12.5	6.25	6.25	3.13
3	12.5	12.5	6.25	12.5
4	25.0	25.0	25.0	12.5
5	12.5	12.5	25.0	12.5